

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

977

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude, Maurice, Jean CHAMPEAU

Né le 15 Septembre 1930, à NANTES (Loire-Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le

**LA PLACE DU PYRROLAMIDOL
(DEXTROMORAMIDE R 875)
EN ANESTHESIOLOGIE**

Président : Monsieur FEVRE (Professeur)

D. P. TAIB

8. Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI°

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Claude, Maurice, Jean C H A M P E A U
Né le 15 Septembre 1930 à Nantes
(Loire Atlantique)

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

LA PLACE DU PYRROLAMIDOL
(DEXTROMORAMIDE R 875) EN ANESTHESIOLOGIE

--

Président : Monsieur FEVRE (Professeur)

--

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1961



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHEL (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education	
physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
	(Beaujon
	SICARD (A)
Cliniques chirur- (Cochin	QUENU (J)
gicales (Hôtel-Dieu	PATEL
	(Saint-Antoine
	GOSSET (J)
	(Salpêtrière
	MOULONGUET (P)
	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et	
orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique	
et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovascu-	
laire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro-	
pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

	MM.
Hygiène des collectivités	DEPARIS
(ch. à t.pers.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C)
	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	(Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	(BUSSER (F)
	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anasthésiologie	(VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr.s.ch.
Bactériologie	(BARBIER (P)
	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J) m.conf.
	(SCHAPIRA (G) pr.t.p.
Carcinologie	(DENOIX (P)
	(MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

MM.

Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G)
	{ DAUSSET (J)
Histologie	{ COUJARD (R) pr.s.ch.
	{ MAROIS (M)
Hydrologie	{ RACADOT (J)
	{ CORNET (A)
Hygiène	{ BOYER (J) pr.s.ch.
	{ CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R)
	{ DUPONT (V)
	{ DEROBERT (L) pr.s.ch
Médecine légale	{ HADENGUE (A)
	{ FOURNIER (E)
	{ GUENIOT (M)
Médecine du travail	{ ALBAHARY (C)
Neurologie	{ LHERMITTE (F)
	{ GRANJON (A)
	{ HERVET (E)
	{ LE LORIER (G)
Obstétrique	{ MORIN (P)
	{ MUSSET (R)
	{ ROBEY (M)
	{ THOYER-ROZAT (J)
	{ BREGEAT (P)
Ophtalmologie	{ SARAUX (H)
	{ JUDET (R)
Orthopédie	{ RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	{ DEBAIN (J)
Parasitologie	{ BRUMPT (L.C) pr.s.ch
	{ CHABAUD (A)
	{ BARCAT (J)
	{ BINET (J.P.)
	{ CAUCHOIX (J)
	{ CHATELIN (C.L)
	{ DUBOST (Ch)
	{ DUBOST (Cl)
Pathologie chirurgicale	{ FAUREL (J)
	{ FLABEAU (F)
	{ GERMAIN (A)
	{ LOYGUE (J)
	{ MERCADIER
	{ PERROTIN (J)
	{ ROBERT (H)
	{ THOMERET (G)
Pathologie exotique	{ SCHNEIDER (J)

Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin)	BROUET
(Cochin)	JUSTIN-BESANCON (L)
(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais)	SOULIE (P)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(St-Antoine)	KOURILSKY (R)
(Boucicaut)	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nu- trition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
(Baudelocque)	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal)	VARANGOT
obstétricales (Foch)	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	PLAS (F)
	RICHET (G)
	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
	CATINAT (J)
Pathologie médicale	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	CERNEA (P)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	GRELLET (M)
	CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	(ABOULKER (P)		(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)	Clinique	(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)	obstétricale	(RAVINA (J)
	(OLIVIER (C)		(DESVIGNES (P)
	(PADOVANI (P)	Clinique	(OFFRET (G)
	(POILLEUX (F)	ophtalmol.	
	(ROUX (M)	Clinique	
Clinique médicale	(VERNE (J.M.)	oto-rhino-	(MADURO (R)
	(HAGUENEAU (J)	laryng.	
	pr.s.ch.	Clinique	
	(DOMART (A)	pédiatrique	(LAPLANE (R)
	(PERRAULT (M)	et puéricul-	
	(RAMBERT (P)	ture	
	(THIEFFRY (S)	Clinique	(BARUK (H)
		psychiatrique	
		Clinique	(KUSS (R)
		urologique	

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H)
	Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère

avec toute mon affection

A ma femme et à mes enfants

avec toute ma tendresse

Au Docteur Maurice CHAMPEAU

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

avec toute mon affectueuse
reconnaissance

A tous les miens,

A tous mes Amis.

A Monsieur le Professeur M. FEVRE

Professeur de Clinique Chirurgicale
infantile et d'Orthopédie à la
Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Chirurgie,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de notre thèse.

Avec nos sentiments de
déférente gratitude.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

Hommage respectueux

A Messieurs les Membres de mon Jury
de Thèse.

LA PLACE DU PYRROLAMIDOL
(DEXTROMORAMIDE R 875) EN ANESTHESIOLOGIE

-:-

- I -

INTRODUCTION

-:-

En 1956, P. JANSSEN exposait dans sa thèse d'agrégation de pharmacologie, soutenue à Gand, les caractéristiques chimiques, biologiques et physiologiques d'un nouvel analgésique, le R 875 , il s'agissait du

2:2 diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butyryl pyrrolidine de structure assez différente de celle de la morphine et de la péthidine, mais d'une activité analgésique 8 à 36 fois plus élevée que celle de la morphine, de 15 à 150 fois plus élevée que celle de la péthidine, de 5 à 15 fois plus élevée que celle de la méthadone.

Ce puissant analgésique central paraissait surtout destiné à être employé dans les cas où une sédation prolongée de la douleur est nécessaire : par exemple, dans les algies des cancéreux.

Mais la notion récente de la potentialisation des effets analgésiques et anesthésiques par l'emploi d'associations médicamenteuses avec points d'action différents, périphériques et centraux, devait bientôt faire considérer le nouveau produit comme susceptible de figurer dans ces "cocktails" qui sont aujourd'hui à la base même de la prémédication anesthésique, et aussi, de l'entretien

de la phase opératoire de l'anesthésie, puis dans les soins post-opératoires dans les interventions aux suites douloureuses.

En quelques années, de fait, des essais cliniques ont été entrepris avec le R 875, dont la toxicité aiguë s'est révélée faible - le seul danger étant celui de l'accoutumance puisqu'une nouvelle toxicomanie a vu le jour avec le pyrrolamidol ; nous avons pensé qu'il ne serait pas inutile de faire une manière de bilan sur les indications et la valeur de l'introduction du R 875 aux différentes étapes de l'anesthésie chirurgicale.

Pour cela, outre l'enseignement de nos Maîtres et leurs conseils éclairés, nous avons pris pour base de travail les différentes publications consacrées aux indications du R 875 en anesthésiologie.

Dès 1957, R. SOUPAULT, CAROLI et leurs collaborateurs ont publié leurs premiers essais en clinique humaine, de ce nouvel analgésique de synthèse. DAVID et DELIGNE, la même année 1957, procédaient à des études pharmacodynamiques du produit, en vue de son utilisation en neuro-chirurgie.

L'année suivante, 1958, E. SIMON pouvait déjà faire état de quelques essais du pyrrolamidol en pratique anesthésique et en réanimation ; L. SERRE et J. HERAIL montraient les effets des différentes associations anesthésiques comportant le R 875 ; PEETERS étudiait l'emploi de l'analgésique en obstétrique. BOUDIN et J. BARBIZET enfin, toujours en 1958, définissaient le R 875 comme "un analgésique central puissant" et en étudiaient les indications neurologiques.

En 1959, J. du CAILLAR, J. RIOUX et J. THERAIL

ont mis au point une technique standard d'anesthésie intra-veineuse sans barbituriques, à utiliser en chirurgie viscérale. Le pyrrolamidol s'y trouvait associé à la lévomépromazine. En 1959-1960, P. CHAUCHARD et Mme H. MAZOUÉ ont étudié comparativement les effets de la morphine et du pyrrolamidol sur les centres nerveux.

Nous disposons donc d'une documentation fournie et hautement autorisée, étant donné ses auteurs de premier plan. Certains aspects de l'utilisation du pyrrolamidol en anesthésiologie ont particulièrement retenu notre attention, et sans faire une étude complète du produit, nous en verrons ;

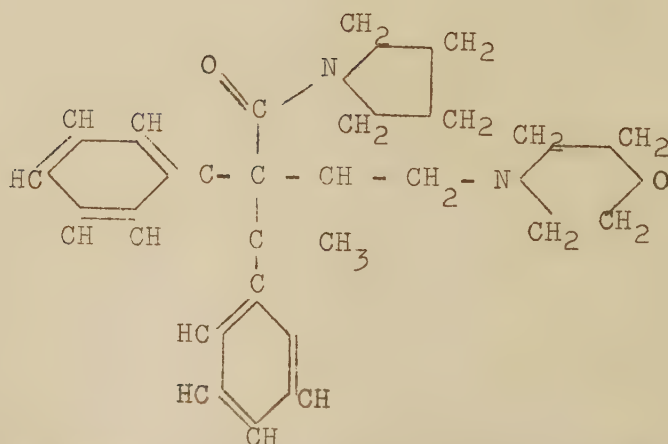
- les aspects chimiques,
- les aspects pharmacologiques, au point de vue du pouvoir analgésique central qui est utilisé dans les associations anesthésiques ;
- puis les indications principales :
 - prémédication, en particulier pour préparer l'anesthésie en neurochirurgie ;
 - analgésie per-opératoire ;
 - analgésie post-opératoire ;
 - enfin, indication contingente, mais non moins précieuse, analgésie obstétricale.

- II -

ETUDE CHIMIQUE

-:-

Le Pyrrolamidol ou Dextromoramide, R 875 est chimiquement parlant un analgésique de synthèse répondant à la formule 2:2 diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butyryl pyrrolidine dont le développement donne :



Structure chimique par conséquent assez différente de celle de la morphine et de la péthidine.

-:-

- III -

MODE D'ACTION :
ANALGESIE CENTRALE

-:-

Les recherches expérimentales (P. CHAUCHARD) avaient établi que l'injection de 25 à 50 mg de morphine pour un Rat de 200 g est suivie d'une diminution des chronaxies motrices, d'origine centrale, puisque disparaissant sous anesthésie générale à l'éther. L'action de la morphine est précisément caractérisée par la coïncidence entre excitation latente et action analgésique. L'effet excitant existe au niveau de l'écorce cérébrale, avec diminution des chronaxies motrices corticale.

L'action centrale du Pyrrolamidol est tout à fait différente. L'injection de 100-250 millièmes de mg entraîne un effet dépresseur, avec augmentation des chronaxies et périphériques, et corticales ; il s'agit d'une dépression des centres nerveux supérieurs que la morphine excitait. Mais l'action est plus complexe, puisqu'elle ne disparaît par l'anesthésie, qui élimine l'influence des centres supérieurs, mais s'inverse avec forte diminution et signe d'excitation. Il faut donc faire figurer le R 875 dans la catégorie des corps qui excitent les centres inférieurs infra-mésencéphaliques en déprimant les centres supérieurs : c'est là le mode d'action de l'insuline et d'une façon plus générale, des facteurs de comas convulsivants. En effet,

à dose élevée, de l'ordre de 2,5 mg, les chronaxies périphériques sont abaissées, les chronaxies corticales demeurant hautes. L'excitation plus forte des centres inférieurs lui permet de retentir, même à l'état de veille, sur le nerf, l'emportant sur la répercussion de l'inhibition des centres supérieurs qui persiste. Cliniquement, à forte dose, l'animal s'il semble endormi, présente une importante hyperréflexivité en rapport avec l'excitation des centres inférieurs : l'action centrale est donc bien différente de celle de la morphine, et cela également en ce qui concerne la sensibilité des centres, déprimés mais non insensibilisés totalement ; tout se passe comme si la sensibilité étant perturbée, les centres ne peuvent réagir que par de l'excitation : d'où hyperréflexivité. Modification de sensibilité, inversion des effets dépresseurs, aboutissent à une action analgésique que la clinique a confirmée. Action analgésique plus spécifique que celle de la morphine, puisqu'au lieu d'une insensibilisation générale de l'appareil régulateur, c'est la métachronose de douleur qui est inversée les chronaxies diminuant. "Dans le cas de l'effet analgésique du pyrrolamidol, c'est la spécificité même de la réactivité à la douleur qui est atteinte (P. CHAUCHARD).

L'étude pharmacodynamique initialement effectuée par JANSSEN et de JONGH avait donné les conclusions suivantes :
Effet analgésique : le R 875 est l'analgésique le plus actif connu. Chez le Chien et le Chat, une dose orale de 1 mg/kg provoque un état d'analgésie complète de plusieurs heures ; la dose équivalente de morphine aurait un effet dix fois moindre.
Index thérapeutique : il est également le

plus favorable de tous les analgésiques connus, en particulier il est meilleur que celui de la morphine, ce qui est remarquable puisque déjà la morphine était considérée comme dotée de la toxicité relative très inférieure à celle des autres analgésiques. Toxicité chronique : elle est aussi faible que celle de la morphine chez le Rat, la Souris, le Chien.

Chez l'homme, le R 875 élève le seuil de la douleur provoquée par les stimulations : pincement cutané, pincement à la base du pouce, percussion osseuse, pincement testiculaire, qui sont perçues de façon moins intense et même nulle après administration de 10 mg de l'analgésique. Avec la technique du seuil d'apparition de la sensation de brûlure, avec celle du temps d'apparition de la douleur au froid, on a pu objectiver chez le sujet normal une action analgésique très puissante, élever le seuil des perceptions de la douleur au point de déterminer l'analgésie passagère totale.

Il faut souligner la rapidité d'apparition de l'action analgésique du R 875, que son administration soit sous-cutanée ou buccale. L'emploi du produit dans les algies méningées, radiculaires et tronculaires, les algies rebelles, les psychalgies, a montré outre cette rapidité d'action, une durée variable de l'analgésie selon les douleurs, selon les sujets : pour une dose de 10 mg, l'action antalgique va se prolonger en moyenne quatre à six heures ; parfois elle est plus prolongée. Elle atteint son maximum entre la 30^e et la 120^e minute qui suit l'injection. BOUDIN et BARBIZET, de leurs expériences cliniques avec R 875 dans diverses catégories d'algies concluent que le produit agit très vraisemblablement sur le thalamus et le tronc

cérébral, comme le prouvent :

- l'action sur les syndromes thalamiques et sur la douleur d'origine protubérantielle ; par exemple, les névralgies faciales de la sclérose en plaques ;
- les clonies oculaires observées lorsque le R 875 est injecté par voie intra-veineuse : le tronc cérébral étant alors atteint ;
- la somnolence provoquée par l'antalgique : preuve d'une action sur le diencephale ;
- les nausées et vomissements qui figurent parmi les incidents susceptibles de compliquer l'administration de R 875 : réactions bulbaires ;
- les troubles respiratoires parfois observés après l'injection intra-veineuse du produit : ici encore, manifestation bulbaire.

Mais le R 875 n'agit pas sur tous les éléments anatomiques du centre-encéphale et du tronc cérébral ; son action semble élective sur les neurones des voies de la douleur, les neurones de la sensibilité superficielle paraissant respectés. Sur les autres formations neuronales diencephaliques ou bulbaires, son action est bien moindre.

En neurologie, le R 875 agit donc sur des algies qui jusqu'ici échappaient à l'action des analgésiques connus à ce jour ; efficace sur les syndromes organiques, il est inopérant sur les psychalgies.

On comprend alors que ces propriétés et ce mode d'action aient incité les chirurgiens et anesthésistes à faire figurer dans les

associations le Pyrrolamidol. Prémédication, entretien per-opératoire de l'anesthésie, analgésie post-opératoire et, par extension, analgésie obstétricale, telles sont actuellement les indications majeures de la présence du produit R 875 au sein de cocktails complexes. Indications d'autant plus tentantes que l'action psychique du produit est pratiquement nulle. DAVID et DELIGNE ont enregistré des électro-encéphalogrammes avant et après administration de R 875 ; dans un premier temps, un tracé normal a été obtenu.

Dans un second temps, on a pratiqué l'injection intra-veineuse lente de 5 mg de R 875 ;

puis, dans une troisième période expérimentale, on a à nouveau enregistré l'EEG : le tracé est resté rigoureusement superposable au tracé recueilli avant l'injection de l'analgésique. Il n'est apparu en particulier aucune modification de la morphologie du rythme de fond, aucune apparition d'éléments habituellement introduits par les produits à action narcotique. Tout au long de l'examen, enfin, la réactivité du tracé est conservée, ce qui, classiquement, témoigne de l'intégrité de l'état de conscience du sujet expérimenté.

- IV -

INDICATIONS EN ANESTHESIOLOGIE

-:-

Trois périodes bien distinctes, encore que successives et étroitement dépendantes les unes des autres, sont à considérer lorsqu'on désire étudier les indications et les résultats d'un analgésique à faire figurer dans le cocktail anesthésique :

- la période pré-opératoire, ou prémédication ;
- la phase per-opératoire d'anesthésie-réanimation ;
- la phase post-opératoire enfin, où il est nécessaire d'assurer un état d'analgésie compatible cependant avec les perturbations physicochimiques de l'opéré, état d'instabilité que le traitement médicamenteux doit combattre, et non pas aggraver.

Ces trois périodes dans lesquelles le Pyrrolamidol peut rendre des services ont été en particulier bien étudiées dans le cas particulier de la neuro-chirurgie par M. DAVID et P. DELIGNE. Du point de vue per-opératoire, il faut y ajouter les essais de J. du CAILLAR en chirurgie viscérale et ceux encore de L. SERRE et J. HERAIL en chirurgie générale.

a) Prémédication

M. DAVID et P. DELIGNE ont utilisé le R 875 comme préanalgésique en neuro-chirurgie en particulier.

Dans quinze cas, le Pyrrolamidol a été utilisé seul comme agent de prémédication :

dans trois cas par voie buccale, à la dose de 10 mg ;

dans douze cas, par voie sous-cutanée, ou intra-musculaire, à la dose de 5 à 20 mg.

L'examen des malades ainsi préparés a montré l'existence :

- d'un myosis : constamment retrouvé ;
- d'une tendance à la transpiration, alors que la sécrétion salivaire semble peu influencée ;
- d'un léger ralentissement du rythme respiratoire ;
- l'action spasmodique est faible ou nulle, l'action parasympatholytique nulle.

L'action analgésique s'est montrée puissante ; elle a été en particulier vérifiée chez sept de ces 15 malades, chez qui il existait avant l'intervention, des algies intenses, cancéreuses ou radiculaires, par compression médullaire, des douleurs faciales irréductibles.

Les malades qui ne présentaient pas d'algies pré-opératoires ont pourtant décrit un certain état d'engourdissement, des excitations périphériques habituellement douloureuses n'ont été perçues que comme des contacts gênants chez les malades ayant reçu des doses élevées, de l'ordre de 15 à 20 mg. Fait important, parmi les autres analgésiques centraux, le R 875 n'a eu aucun effet hypnotique

secondaire ; aucune altération de la conscience n'a pu être constatée. Certains malades épuisés par des douleurs jusque là incoercibles, et ainsi brusquement soulagés, se seraient volontiers abandonnés au sommeil sans qu'il s'agisse d'action hypnotique vraie : ce qui a été vérifié par les électro-encéphalogrammes enregistrés avant et après l'administration du produit, comme nous l'avons indiqué plus haut pour affirmer l'absence d'action psychique du R 875. DAVID signale dans trois cas sur 15 l'apparition d'une sensation d'ivresse avec vertiges et nausées dans un cas, accidents persistant pendant 15 à 20 minutes, et favorisés, semble-t-il, par l'administration buccale du produit, les doses supérieures à 10 mg, la position non horizontale. On a pu avec les doses trop fortes observer une légère excitation psychique avec logorrhée (deux cas) ; enfin chez deux malades ayant reçu cette prémédication, est apparu un certain degré d'anxiété. "Il apparaît donc que le R 875 n'est pas l'agent idéal de la prémédication si l'on en attend autre chose qu'un effet d'épargne de l'anesthésique principal utilisé pendant l'intervention, par exemple un effet sédatif, ou la prévention d'une hypersécrétion bronchique, ou salivaire" (M. DAVID). Ce n'est pas seul qu'il faut utiliser le Pyrrolamidol comme pré-anesthésique, du moins en chirurgie générale et mieux vaut en compléter l'action, en lui adjoignant, selon l'effet souhaité, un barbiturique hypnotique à action rapide (Nembutal), un parasympatholytique (atropine), un antihistaminique hypnogène (prométhazine), des neuroplégiques. Dans le cas particulier de la neuro-chirurgie, par contre, le R 875 pourra être utilisé pour ses propriétés analgésiques puissantes, tout en respectant la conscience, comme agent de prémédication chez

les malades qui souffrent, puisque des algies jusque là irréductibles ont pu s'atténuer, voire disparaître.

En chirurgie céphalique également, du CAILLAR et P. DELIGNE ont utilisé le R 875 chez 360 opérés ; le produit leur a donné une potentialisation des barbituriques et surtout du protoxyde d'azote, avec une action plus marquée que celle de la péthidine. Mais surtout son action béchique facilite la tolérance de la sonde endotrachéale. S'il y a bradypnée, celle-ci est compensée par une augmentation de l'amplitude respiratoire. L'observation clinique montre en effet que comme la morphine, comme la péthidine, le R 875 est à fortes doses un dépresseur respiratoire ; mais alors que la morphine déprime à la fois la fréquence et l'amplitude respiratoires, le Pyrrolamidol, comme la péthidine, peut déterminer une bradypnée mais avec augmentation de l'amplitude respiratoire, de sorte que la ventilation globale n'en est pas affectée. DAVID a enregistré le rythme et l'amplitude respiratoire et l'effet dit "péthidine-like" du R 875 sur la respiration, après injection intra-veineuse de 2,5 mg du produit chez le sujet endormi intubé sous bayrinal un gr et flaxédil 0,08 ; les effets dépresseurs respiratoires du R 875 peuvent d'ailleurs être efficacement combattus, nous y reviendrons, par la N-allyl-normorphine ou Nalorphine à la dose de 10 mg par voie intra-veineuse. Si pourtant la bradypnée est trop accusée, elle ne saurait plus être compensée par une augmentation de l'amplitude, et l'on risque alors de voir apparaître l'hypoventilation, puis l'hypercapnie : ce qui pourrait avoir de fâcheuses répercussions sur la dynamique cérébrale, aggraver la turgescence du cerveau. C'est pourquoi la morphine, la péthi-

dine et aussi le R 875 devront être proscrits de la préparation des malades neuro-chirurgicaux qui présentent des signes d'hypertension intra-cranienne importante.

o

b) Analgesie per-opératoire

L. SERRE et J. HERAIL ont étudié l'emploi per-anesthésique du R 875 administré par voie intra-veineuse en injections fractionnées de faible concentration. Ils ont noté son action analgésique puissante, mais aussi l'effet bradypnéisant, l'abolition des réflexes tussigènes, et laryngés, un certain pouvoir émétisant, mais aussi à son actif, une potentialisation des barbituriques et de l'hydroxydione. Le produit leur a paru avoir une position antagoniste avec la gallamine, la nalorphine est le seul antidote actif des manifestations secondaires ou dangereuses du R 875.

DAVID et DELIGNE ont utilisé per-opératoirement comme adjuvant analgésique le Pyrrolamidol au cours de 94 interventions chez des sujets entre 3 et 65 ans :

46 fois, l'opération portait sur les hémisphères cérébraux et la grande cavité, pour gliomes, méningiomes, adénomes hypophysaires, craniopharyngiomes, cholestéatomes, anévrysmes artériels ou artérioveineux, hématomes intra-cérébraux ou extra-duraux, astrocytomes kystiques, ostéome frontal, ablation d'une zone temporale épileptogène, enfin huit interventions diverses, motivées par une fistule ethmoïdale, une biopsie frontale, une dérivation de LCR.

Cinq interventions concernaient la fosse

postérieure, pour tumeur, anévrysme ou astrocytome ; trois fois il s'agissait de lobotomies, 19 fois de stéréotaxies encéphaliques, hypophysaires, pour tumeurs, pour maladie de Parkinson, pour repérage neuro-radiologique. Douze interventions portaient sur le rachis, laminectomies, hernies discales, méningiomes et autres tumeurs dorsales ou cervicales, exploration de la queue de cheval. Les neuf dernières interventions enfin avaient des buts divers, ligatures carotidiennes, artériographies carotidiennes et vertébrales, encéphalographies fractionnées. Dans la grande majorité des cas, on avait intubé le malade, sous penthiobarbital et succinylcholine, avec 15 fois une prémédication au R 875, dans les autres cas, la prémédication habituelle bien que variable en quantité et qualité selon l'âge, l'état général et neurologique : péthidine, prométhazine et atropine le plus souvent. L'inhalation anesthésique per-opératoire a consisté en protoxyde d'azote - oxygène à 50 p.cent en circuit ouvert. En outre, le Pyrrolamidol a été administré par la voie veineuse, à la dose de 1 à 2 mg, répétée à la demande, chaque fois que l'anesthésie paraissait devenir insuffisante, ou encore systématiquement, pour un stimulus douloureux, incision, temps d'ouverture, certains temps intra-craniens, fermeture.

Les résultats obtenus ainsi par DAVID ont été les suivants :

Le R 875 potentialise nettement l'action anesthésique des barbituriques injectés par voie intra-veineuse, et du protoxyde d'azote ; pour des interventions neuro-chirurgicales longues, de trois heures ou plus, le R 875 permet de réduire considérablement la dose de penthiobarbital nécessaire qui peut souvent être limitée à l'injection starter

pour l'intubation trachéale soit 0,25 à 0,50 g. L'injection intra-veineuse de 1 à 2 mg de R 875 quelques minutes avant l'induction de l'anesthésie permet de réduire la dose minima apnéisante du penthiobarbital starter. Pendant l'intervention, l'inhalation de N_2O-O_2 à 50 p.cent et trois à quatre injections de R 875 suffisent à entretenir l'anesthésie. Ainsi, bien qu'à dose plus faible, le protoxyde d'azote est plus efficace. Pour DAVID, l'association R 875 - protoxyde d'azote paraît supérieure à celle de péthidine-protoxyde d'azote.

Un autre avantage de l'anesthésie lorsqu'elle comporte le Pyrrolamidol, c'est l'action anti-tussive, que nous avons mentionnée plus haut. Les efforts de toux sur le tube endotrachéal si l'anesthésie est trop légère cessent immédiatement si l'on donne du R 875 ; d'ailleurs les irritations tussigènes provoquées par le va-et-vient de la sonde trachéale à ballonnet, le gonflement de celui-ci, les manoeuvres d'aspiration par une sonde portée au niveau de l'éperon trachéal, toutes ces irritations tussigènes deviennent sans effet. Certains opérés ont pu se détuber eux-mêmes en fin d'intervention sans tousser. Cette action est également mise à profit dans l'ablation d'une zone épileptogène sous corticographie et en narcose légère.

Cette puissante action a évidemment sa contrepartie, et des risques liés précisément à cette potentialisation des effets : un milligramme de R 875 par voie veineuse ne déprime pas la respiration d'un sujet éveillé. Après un barbiturique, si le R 875 est donné trop tôt après l'injection ou la réinjection, il peut apparaître une dépres-

sion respiratoire, voire même une apnée. Par contre, même à dosés répétées le R 875 n'agit ni sur la tension artérielle, ni sur le rythme du pouls. On peut poursuivre l'intervention et l'anesthésie pendant des temps assez longs, et l'analgésie se poursuit encore plusieurs heures, laissant le malade calme, conscient, ne souffrant pas. La diurèse n'est pas non plus affectée. Si les accidents respiratoires s'accroissent au point de devoir être combattus, la N-allyl-normorphine à la dose de 5 à 10 mg par voie intraveineuse exerce un effet antagoniste rapide, en trente secondes, et constant.

Des recherches d'association de R 875 avec d'autres narcotiques et anesthésiques ont montré l'intérêt de l'administration simultanée de :

R 875 - acépromazine - prométhazine.

La chirurgie de l'épilepsie sous électrocortigraphie a paru bénéficier tout particulièrement de l'anesthésie comportant une narcose légère avec une dose faible de penthiobarbital, une intubation, l'administration de succinylcholine, puis avec une anesthésie locale, l'anesthésie générale étant entretenue par des injections répétées de R 875 et l'inhalation de protoxyde d'azote-oxygène à 50 p.cent.

De même dans les explorations neuro-physiologiques chez des sujets en état de veille, l'administration intra-veineuse de R 875 permet la collaboration du malade pourtant analgésié.

c) Analgésie post-opératoire

Comme dans la prémédication, on recherchera l'analgésie et le calme, sans abolir

la conscience. Le moment auquel le R 875 doit être administré chez un opéré est des plus importants. Il ne faut pas le donner trop tôt après la fin de l'intervention, alors que le malade n'est pas encore tout à fait réveillé, et qu'il n'a pas encore éliminé les narcotiques reçus en période per-opératoire. Dans le cas contraire en effet, on risque de provoquer des phénomènes de potentialisation et des narcotiques et du R 875, avec les accidents surtout respiratoires signalés plus haut.

Moment donc à bien choisir, mais aussi voie d'introduction à déterminer afin d'éviter l'apparition de phénomènes d'intolérance. Ceux-ci ne sont pas régulièrement observés, et ils sont surtout fréquents lorsque le R 875 est donné par voie buccale ; ils le sont moins par voie musculaire, ou sous-cutanée, et vraiment rares par voie intra-veineuse lente. Le produit sera naturellement dilué.

Les manifestations d'intolérance sont d'ailleurs de caractère variable d'un opéré à l'autre. On a signalé des vertiges, des bourdonnements d'oreille, des nausées, une sensation d'ivresse. On n'en doit pas moins poursuivre l'administration du Pyrrolamidol, et l'on verra ces phénomènes s'atténuer en moyenne à partir de la quinzième minute. A la suite de ces accidents d'intolérance, le malade généralement accuse une exacerbation de la douleur pendant quelques minutes, puis celle-ci diminue progressivement et finalement disparaît.

d) Analgesie obstétricale

F. PEETERS, de Turnhout, Belgique, a expérimenté l'effet analgésique du R 875, ou Pal-

fium Eupharma, en obstétrique.

Dans une première étude, cet auteur avait considéré ce qu'il appelle "les arrières-douleurs" et leur traitement dans le post partum. Il a alors pu établir la valeur de l'analgésie assurée par le Pyrrolamidol, en utilisant la méthode double aveugle, dans laquelle la malade est soumise alternativement au produit actif, et à un produit inerte de même apparence, à un "placebo", sans naturellement être avertie de la substitution.

Au cours du travail obstétrical proprement dit, la méthode analgésique avec placebo aurait trop d'inconvénients pour la femme. Par contre, la sédation de la douleur à la période de dilatation et d'expulsion pourrait bien être obtenue, à dose correctement fixée, par l'administration du R 875.

Il s'agissait de fixer la posologie, la voie d'administration et d'observer le mode d'adaptation de la femme en travail à ce traitement. Une fois ces points déterminés, on pouvait entreprendre une expérience clinique sur une grande échelle, afin d'apprécier les résultats analgésiques obtenus.

PEETERS n'a pas sélectionné les femmes, sauf qu'il a écarté de ses essais celles qui étaient correctement préparées à l'accouchement sans douleur. Les échecs de cette méthode, par contre, ont été également soumis à l'analgésique.

Le R 875 a été administré chez des parturientes mises dès leur entrée dans le service d'accouchement à un travail dirigé : injection intra-musculaire d'une demi unité de pitocine, renouvelée toutes les demi-

heures ; ou encore goutte à goutte intra-veineux pendant une heure, deux unités, à renouveler en cas de besoin trois ou cinq heures plus tard. Le R 875 n'a pas été donné par voie buccale, parce que l'absorption digestive de l'analgesique est trop irrégulière au cours de l'accouchement. De même la voie rectale à la dose de 5 à 10 mg au début du travail, n'assure qu'une résorption lente et insuffisante.

Mieux vaut donc utiliser l'injection intramusculaire de 10 mg, à répéter à la demande. Si elle est faite pendant un travail violent, on obtient un résultat suivi, complétant une première injection intra-veineuse de un à deux mg. Naturellement les femmes ainsi traitées doivent être surveillées de très près en ce qui concerne le pouls, la respiration, les bruits du fœtus. En particulier la fréquence respiratoire, puisque le Pyrrolamidol est un dépresseur respiratoire, a dû être suivie de très près.

Pourtant, comme nous l'avons dit plus haut, cette dépression dans le sens d'un ralentissement est compensée par une forte augmentation de l'amplitude respiratoire, la ventilation globale demeurant ainsi inchangée malgré la bradypnée.

On a d'ailleurs pu observer également chez le nouveau-né, à la naissance, un certain degré de bradypnée, généralement modérée d'ailleurs, qui cède rapidement à l'administration d'oxygène. Mais la répétition de ces accidents de bradypnée néonatale après que la mère ait reçu du R 875 pendant le travail a incité PEETERS à injecter systématiquement dans la veine ombilicale et dès la naissance, un à deux milligrammes de l'antagoniste le plus puissant dont nous

disposons vis-à-vis du Pyrrolamidol ; la nalorphine. Ainsi cette complication néonatale a-t-elle disparu ?

L'activité analgésique obstétricale est toujours difficile à apprécier ; pour l'estimer, on doit tenir compte de l'avis de l'accoucheur, et donc des signes objectifs de souffrance, et des déclarations de la femme, et donc des signes subjectifs de souffrance.

Le critère objectif est basé par conséquent sur le comportement de la femme pendant le travail. On peut distinguer trois catégories de parturientes selon leur attitude :

- les femmes calmes, visiblement détendues ;
- les femmes nerveuses, qui montrent une anxiété plus ou moins accusée, mais qui ne parviennent plus à se détendre ;
- les femmes qui échappent à tout contrôle, qui s'agitent, crient constamment, et n'écoutent rien, n'accordent pas d'attention aux conseils qui pourraient leur être donnés.

Subjectivement, le critère est obtenu d'après les réponses obtenues par l'interrogatoire de la femme dans les heures qui suivent l'accouchement. Ici encore, et d'après l'exposé de leurs sensations personnelles au cours du travail obstétrical, il semble qu'on puisse faire des distinctions, et grouper les résultats en quatre catégories, tout en tenant compte du facteur subjectif qui modifie une sensation douloureuse probablement identique selon l'appréciation de chaque parturiente.

PEETERS dit ainsi avoir obtenu, selon les

appréciations subjectives de ses malades :

- des résultats très bons : l'accouchée se déclare très satisfaite, elle dit qu'à la suite des injections, elle n'a ressenti que peu ou pas de douleurs ;
- les résultats sont bons : l'accouchée se déclare contente, dit avoir obtenue une sédation incomplète mais suffisante, et se déclare décidée à demander le même traitement lors d'un prochain accouchement ;
- les résultats sont minimes : l'accouchée dit avoir beaucoup souffert, encore que gardant le contrôle de soi, et voudrait lors d'un prochain accouchement essayer d'un autre médicament ;
- les résultats sont mauvais, la femme a perdu tout contrôle, et se déclare très mécontente d'un traitement absolument inopérant.

Si donc on se reporte aux critères subjectifs, on peut sur 33 cas retenir :

17 résultats très bons	soit 51,8 p.cent
8 résultats bons	soit 24,2 " "
5 résultats moyens	soit 15,1 " "
3 résultats mauvais	soit 9 " "

Si on utilise les critères objectifs, on trouve :

parturientes calmes	28	soit 85 p.cent
		des cas
parturientes nerveuses	5	soit 15 p.cent
		des cas
parturientes hors de tout contrôle	0	soit 0 p.cent
		des cas

Ces chiffres ont été établis sur 33 accouchements dont 31 spontanés, 1 forceps à la vulve et un forceps moyen. Un second groupe comprend 71 accouchements dont 67 spontanés, trois accouchements avec forceps à la vulve, un forceps moyen et une naissance gémellaire normale, le premier présentation céphalique, le second présentation du siège. Ici : les critères subjectifs ont donné :

- 43 très bons résultats
soit 60,5 p.cent)
 - 17 bons résultats
soit 24 p.cent)
 - 8 résultats moyens soit 11,2 p.cent
 - 3 résultats mauvais soit 4,2 " "
- au total
84,5 p.cent

Les critères objectifs ont donné :

- 56 parturientes calmes soit 78,8 p.cent
- 13 femmes nerveuses soit 18,2 " "
- 2 femmes hors contrôle soit 3 " "

Parmi les incidents dans ce groupe, il faut relever :

- six fois nécessité d'administrer d'urgence de l'oxygène au nouveau-né ;

- une fois une bradypnée maternelle peu après l'expulsion, et cédant à l'injection intra-veineuse de 10 mg de nalorphine ;

- cinq fois une bradypnée légère pendant le travail, mais sans retentissement sur le pouls ni sur les bruits foetaux.

- deux fois, par contre la bradypnée a été sérieuse, avec chute du rythme de 20 à 9 dans un cas, de 20 à 4-6 dans un autre cas, avec chaque fois réponse rapide et satisfaisante à l'injection intra-veineuse de

10 mg de nalorphine, à deux reprises.

Au contraire, chez une femme très nerveuse, polypnéique, le R 875 en injection a abaissé le rythme respiratoire de 30 à 20. Une mort foetale est difficile à attribuer à deux injections de 10 mg de R 875 à 24 heures d'intervalle, au cours d'un travail prolongé pendant trois jours.

Les doses ont été les suivantes :

10 mg	de R 875	dans	16 cas
15 mg	"	"	1 cas
20 mg	"	"	45 cas
30 mg	"	"	25 cas
40 mg	"	"	10 cas
50 mg	"	"	2 cas
60 mg	"	"	4 cas
120 mg	"	"	1 cas

Sur le travail proprement dit, il n'y a eu aucun effet net, ni action antispasmodique, ni modification du col. Sur l'état psychique de la femme, le R 875 agira en fonction de la nervosité d'emblée et du milieu où la parturiente se trouve. Les femmes préparées par la méthode psychoprophylactique, alors que celle-ci ne donne pas de résultats, ou des résultats minimes, sont celles qui obtiennent la meilleure sédation avec le R 875. Les femmes d'emblée anxieuses demeurent indifférentes à l'action du Pyrrolamidol.

Quant aux effets secondaires, ils ont été rares et de peu de gravité :

des phénomènes de vertiges et de nausées sont observés avec une certaine fréquence, en particulier chez les femmes agitées, nerveuses ; si on réussit à les calmer, ces troubles disparaissent.

Quelques vomissements ont rapidement cédé à l'injection de chlorpromazine.

Un myosis prononcé n'est pas rare, mais sans inconvénient.

Une somnolence, par contre, est fréquente, avec assoupissement des parturientes entre les contractions, sans que cela entrave la part active de la femme en période d'expulsion. Ce repos accordé, en particulier lorsque le travail se prolonge, est plutôt bénéfique, et les femmes arrivent pleine d'énergie pour la période d'expulsion.

La bradypnée apparaît surtout lorsque la femme a reçu des doses élevées de R 875, mais cette manifestation cède rapidement à l'injection intra-musculaire, ou, mieux, intra-veineuse, de nalorphine. Cette bradypnée ne retentit nullement sur le rythme du coeur foetal, puisque la ventilation globale demeure inchangée du fait d'une augmentation proportionnelle de l'amplitude respiratoire.

Si enfin l'on est amené à pratiquer une véritable anesthésie au N_2O , l'adjonction de R 875 permet ici encore, comme en chirurgie, de diminuer les doses de l'anesthésique. Il faut se méfier de l'association qui peut rapidement donner de la bradypnée et une cyanose généralisée, qui céderont à l'injection intra-veineuse de nalorphine.

- V. -

CONCLUSIONS

-:-

I - L'anesthésie réanimation comporte actuellement une association de diverses substances, ce qui permet et d'assurer un effet satisfaisant tout en corrigeant les perturbations physiopathologiques toujours possibles, et surtout, de diminuer les doses de chacun des composants du "cocktail", du fait de la potentialisation. C'est pourquoi aux formules déjà en utilisation, on cherche à ajouter des analgésiques, morphine, péthidine et plus récemment Pyrrolamidol ou R 875.

II - Le R 875 est un analgésique d'action centrale, beaucoup plus actif que la morphine, et qui a sur elle l'avantage de ne pas avoir d'effet psychique, d'atténuer la conscience ; avec le R 875 on détermine une dépression des centres nerveux supérieurs, que la morphine excite, et on obtient une action proche de celle de l'insuline.

III - L'élévation du seuil de la douleur par le R 875 a orienté le produit vers des indications neurologiques, chaque fois que les algies échappaient aux analgésiques usuels : céphalées et algies méningées, algies radiculaires et tronculaires, algies

rebelles, néoplasiques, alors que dans les psychalgies l'effet est nul.

IV - En anesthésie chirurgicale, le R 875 se montre utile :

dans la prémédication,
en cours d'intervention, les quantités d'anesthésique pouvant être considérablement abaissées, et les injections itératives à la demande de l'analgésique permettant de nuancer ses effets ;

dans la phase post-opératoire, enfin, une fois le malade réveillé et les anesthésiques éliminés, afin d'éviter une dangereuse potentialisation ;

en obstétrique enfin, tant dans l'analgésie que dans l'anesthésie lors du travail.

V - Les incidents du R 875 restent bénins et surtout réversibles sous l'action d'un antagoniste puissant, la Nalorphine : bradypnée, compensée par une augmentation de l'amplitude respiratoire, vertiges et nausées, myosis, cyanose, en cas de surdose de l'anesthésique et de sa potentialisation par le R 875.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : M. FEVRE

Vu :

Le Doyen :

Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : JEAN SARRAILH

- VI -

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

-:-

G. BOUDIN, J. BARBIZET

Un analgésique central puissant :
le R. 875, ou 2:2-diphényl-3-méthyl-
4-morpholino-butyryl-pyrrolidine,
base dextrogyre. Son application en
neurologie.

Presse Méd. LXVI pages 131-134
25 janv. 1958

J. du CAILAR, J. RIOUX, J. THERAIL

Une technique standard d'anesthésie
intra-veineuse non barbiturique pour
chirurgie viscérale. Intérêt de l'as-
sociation analgésiante pyrrolamidol-
lévomépromazine.

Xe Congrès Franç. Anesthésiologie
Lyon juillet 1959

P. CHAUCHARD, H. MÂZOUÉ

Comparaison de l'action sur les cen-
tres nerveux de deux analgésiques :
morphine et pyrrolamidol.

C.R. Soc.Biol. 23 mai 1959

P. CHAUCHARD, H. MAZOUÉ

Les effets chroniques de la morphine
et du pyrrolamidol sur les centres
nerveux.

C.R. Soc. Biol. 12 mars 1960

P. CHAUCHARD

Contribution à l'étude des analgésiques centraux. Comparaison de la morphine et du pyrrolamidol (dextromoramide).

Presse Méd. LXVIII pages 1327-1328
9 juillet 1960

M. DAVID, P. DELIGNE

Un nouvel analgésique de synthèse. Le R 875. Quelques aspects pharmacodynamiques à propos de son utilisation en neurochirurgie.

Presse Méd. LXV pages 731-733
20 avril 1957

P. DELIGNE, M.R. GILLES

Le 2:2-diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine (R 875). Essais préliminaires en clinique chirurgicale. Anesth. Analg. XIV page 52 n°1 1957

P. JANSSEN

Thèse d'Agrégation Pharmacologie
Gand 1956

F. PEETERS

Etude clinique de l'emploi du R 875 en obstétrique.
Presse Méd. LXVI pages 8-9 4 janv. 1958

L. SERRE, J. HERAIL

Sur les effets des différentes associations anesthésiques avec le pyrrolamidol (R 875).

IXe Congrès Fr. Anesth. Lille
mai 1958

E. SIMON

Le pyrrolamidol (R 875). Quelques essais en pratique anesthésique et en réanimation.

IXe Congrès Franç. Anesth. Lille mai 1958

R. SOUPAULT, J. CAROLI, M. RENON,

Th. SCHOPS, A. CHARBONNIER

Premiers essais en clinique humaine
d'un nouvel analgésique de synthèse,
le 2:2-diphényl-3-méthyl-4-morpholino-
butyryl base dextrogyre.

Société de Thérapeutique 20 fév.1957

in Thérapie 1957

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I - Introduction	15
II- Etude chimique	18
III - Mode d'action : analgésie centrale	19
IV - Indications	24
a) Prémédication	25
b) Analgésie per-opératoire	28
c) Analgésie post-opératoire	31
d) Analgésie obstétricale	32
V - Conclusions	40
VI- Renseignements bibliographiques	42

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui ne seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

